

Características de la enfermedad renal diabética

Jaime Amor Valero

Médico de familia del Centro de Salud de Aldea del Fresno, Madrid

RESUMEN

La enfermedad renal diabética (ERD) se caracteriza por la aparición de un descenso anormal en el filtrado glomerular o por la presencia de albúmina en orina por encima de valores patológicos. Entre los factores que determinan su aparición, la hiperglucemia tiene un especial protagonismo junto a otros fenómenos patológicos como al aumento del estrés oxidativo, la disfunción endotelial o la activación del sistema renina angiotensina. La progresión de la ERD puede agravarse por algunas situaciones (hipertensión, hiperglucemia, dislipemia, lesión renal aguda, embarazo, estilos de vida o dieta) que han de ser consideradas para prevenir su empeoramiento. Existen criterios que definen la progresión y regresión de la ERD. En este sentido, el empleo de fármacos inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 y los agonistas del receptor de GLP-1 han mostrado efectos beneficiosos en la progresión de la nefropatía en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Palabras clave: enfermedad renal crónica, diabetes tipo 2, fisiopatología.

INTRODUCCIÓN

La afectación renal en el paciente con DM2 es un fenómeno frecuente y relacionado con el aumento de eventos cardiovasculares. A continuación, se describirán algunas características fisiopatológicas de la enfermedad renal diabética (ERD) así como los aspectos clave en su progresión.

CAUSAS DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA^{1,2,3}

Como hemos comprobado anteriormente, la ERD puede originar un declive progresivo en el filtrado glomerular y un aumento en la excreción urinaria de albúmina, valores que consideraremos patológicos cuando sean inferiores a 60 ml/min/1,73 m² o superiores a 30 mg/g, respectivamente.

Los principales trastornos presentes en la ERD surgen como consecuencia de la hiperglucemia, que, al mantenerse en el tiempo, es capaz de inducir la activación de vías metabólicas que ayuda el estrés oxidativo y la inflamación que, a su vez,

favorece la aparición de alteraciones hemodinámicas, responsables del deterioro de la función renal en las personas con DM2.

Hiperglucemia

Existe una amplia evidencia que relaciona los niveles elevados de glucosa con la aparición de albuminuria y deterioro de la función renal, así como del impacto positivo del adecuado control glucémico en estadios iniciales de la DM en la prevención del desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC).

La hiperglucemia persistente estimula la activación de la cadena respiratoria mitocondrial aumentando la formación de radicales libres de oxígeno y productos avanzados de la glicosilación, los cuales interaccionan con diferentes tejidos renales favoreciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias (factor de crecimiento de tejido conectivo, factor de crecimiento transformante β , factor de crecimiento endotelial vascular,

factor de crecimiento tipo insulina I, interleucina 1, interleucina 6, interleucina 8, factor de necrosis tumoral) y otros metabolitos que inducen lesiones microvasculares. En los pacientes con nefropatía diabética existe, además, una mayor expresión de algunas enzimas (aldolasa deshidrogenasa y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa) que intervienen directamente en reacciones que dan lugar a agentes que producen daño localizado a nivel renal.

Existe también una alteración en la composición de los glucosaminoglicanos de la membrana basal glomerular, que pierden parte de su carga negativa como consecuencia de la hiperglucemia, por la que no pueden evitar la pérdida de proteínas desde el espacio plasmático hacia la orina, favoreciendo la proteinuria.

Finalmente, el aumento de glucosa a nivel intravascular renal favorece la glucosuria, aumentando la reabsorción posterior de glucosa y sodio en el túbulo proximal, lo que supone un estímulo a la macula densa (por la menor llegada de sodio al túbulo distal) que, mediante la activación del sistema renina angiotensina, producirá la vasoconstricción de la arteria eferente (aumentando la presión intraglomerular y favoreciendo la hiperfiltración glomerular).

Sistema renina angiotensina aldosterona

En los pacientes con ERD, la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) inducido por la hiperglucemia y la proteinuria estimula la liberación de angiotensina-II, que, a su vez, induce la formación de radicales libres de oxígeno capaces de favorecer la autofagia de los podocitos de los vasos, lo que produce aumento del filtrado glomerular.

Disfunción epitelial

Como consecuencia de la hiperglucemia se produce una disfunción a nivel de las células epiteliales glomerulares, que altera la permeabilidad glomerular de proteínas favoreciendo la aparición de albuminuria.

FACTORES AGRAVANTES DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

La ERD presenta un curso crónico con una pérdida progresiva de la función renal en la que la aparición de algunos condicionantes puede acentuar su empeoramiento. Entre estos

factores de riesgo podemos considerar aquellos no modificables como la edad, la raza, la historia familiar, la presencia de gestación o la susceptibilidad genética que tiene el individuo y otros modificables por acción de la terapia frente a la DM2 (hiperglucemia, hipertensión arterial, dislipemia, la dieta o la modificación de estilos de vida).^{4,5}

Factores no modificables

Las condiciones asociadas a la propia naturaleza del individuo no son modificables, sin embargo algunas de ellas, como la edad, el sexo masculino, el debut de DM en pacientes jóvenes o la larga duración de la DM, han demostrado tener asociación con el desarrollo de la ERD.⁴

Hiperglucemia

El control glucémico deficiente es uno de los principales condicionantes en la aparición de la ERD. Algunos estudios ya clásicos en la investigación de la DM⁷ han demostrado que el control glucémico intensivo frente al control convencional aporta una reducción en la frecuencia de complicaciones microvasculares, con efectos beneficiosos sobre la ERD.

Hipertensión arterial

De forma paralela a la hiperglucemia, la presión arterial es un condicionante de la progresión de la nefropatía diabética y se ha comprobado como un control dentro de cifras objetivo⁷ reduce la progresión de la ERC especialmente disminuyendo la microalbuminuria⁸.

Dislipemia

El perfil dislipémico predominante en el paciente con DM2 favorece la progresión de la arteriopatía y se ha comprobado que tanto niveles elevados de triglicéridos, colesterol-LDL, apolipoproteína B-100, así como niveles bajos de colesterol HDL se asocian de manera independiente al riesgo de desarrollo de ERD tanto en pacientes con DM1 como con DM2. En la experiencia de algunos estudios se concluye que los niveles estables y elevados de colesterol-HDL se asocian a un menor riesgo de desarrollo de ERD y también se comprueba que el tratamiento con fenofibrato se asoció con reducción de la microalbuminuria y con la disminución de la caída del filtrado glomerular⁹.

Tabla 1. Fármacos potencialmente causantes de fracaso renal agudo.

| Clase farmacológica | Fármacos |
|---------------------|---|
| Antibióticos | Aminoglucosidos, Vancomicina, Piperacilina Tazobactam, Colistina, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Anfotericina B, Tenofovir, Aciclovir, Adefovir, Foscarnet |
| Analgésicos | AINES, Inhibidores de la COX-2, Pregabalina |
| Antihipertensivos | IECA, ARA-2, Calcioantagonistas, Beta-bloqueantes, Doxazosina, Hidralazina |
| Diuréticos | Furosemida, Hidroclorotiazida, Espironolactona |
| Quimioterápicos | Cis platino, Isofosfamida, Rituximab, Melfalfan |
| Inmunomoduladores | Ciclosporina, Tacrolimus, Everolimus, Micofenolato mofetilo |
| Bifosfonatos | Ácido zolendróico |
| Urológicos | Tamsulosina |

Fuente: Iavecchia *et al.*¹¹

Lesión renal aguda

Los episodios de daño renal agudo se asocian con un mayor riesgo de progresión de la ERD ya sean debidos a causas infecciosas, hemodinámicas o por toxicidad farmacológica¹⁰. En la Tabla 1 se resumen algunos de los fármacos relacionados con el fracaso renal agudo utilizados con mayor frecuencia.

Estilos de vida, dieta, obesidad y resistencia insulínica

El estilo de vida sedentario, la dieta rica en proteínas y sodio, la obesidad o la resistencia a la insulina se relacionan con el desarrollo de la ERC. Estudios como LOOK AHEAD¹² demostraron la reducción significativa de albuminuria tras una intervención multifactorial sobre la dieta y los estilos de vida.

Las intervenciones sobre la obesidad también son relevantes. Se han demostrado efectos beneficiosos sobre la ERD con la reducción del peso y perímetro de cintura, relacionados a su vez con un mayor riesgo de aparición de ERD¹³. Asimismo, el cese del hábito tabáquico es determinante, demostrada la relación dosis-respuesta asociada al consumo de tabaco en el desarrollo de la nefropatía. En el caso de la resistencia insulínica, existe una asociación independiente con la afectación renal diabética por su relación con otros procesos como la hiperglucemia, obesidad, la hipertensión arterial y la dislipemia.

Embarazo

La gestación en una persona con DM con mal control supone un riesgo para el desarrollo y la progresión de la afectación

renal por los efectos combinados de la hiperglucemia y la hiperfiltración condicionada por el estado gravídico.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

En la evaluación de la progresión de la ERD analizaremos el filtrado glomerular y la excreción urinaria de albúmina, para lo cual es necesario conocer los valores basales de ambos parámetros mediante las analíticas realizadas en el paciente.

Progresión de la ERD

En términos generales, la tasa de progresión de declive de filtrado glomerular normal es de 0,7 a 1 ml/min 1,73 m² al año a partir de los 40 años. Se considera que existe progresión de la enfermedad renal cuando hay una disminución excesiva del filtrado glomerular o cuando aumenta el cociente albúmina-creatinina (CAC).

En el estudio de la posible progresión de la ERD deben considerarse situaciones que, de manera transitoria, producen un deterioro temporal del filtrado glomerular (fracaso renal agudo, deshidratación, depleción de volumen, vómitos o diarrea) o alteraciones del CAC (infecciones del tracto urinario, interferencia en la muestra de orina con hematuria, fiebre, ejercicio físico intenso reciente, insuficiencia cardíaca o ingesta elevada de proteínas) que potencialmente son reversibles. También hemos de prestar atención en el inicio de tratamientos con fármacos que alteren la dinámica glomerular, como los inhibidores de la

Tabla 2. Criterios de progresión de la ERD en función al deterioro del filtrado glomerular y el empeoramiento en la albuminuria.

| Alteraciones en el filtrado glomerular | Alteraciones en el cociente ACR |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Descenso de FG > 5 ml/min/1,73 m² en un año. • Descenso de FG > 10 ml/min/1,73 m² en 5 años. • Porcentaje de cambio respecto a la situación basal > 25 %. • Progresión acelerada de ERC: disminución > 25 % del FG basal o descenso sostenido >15 ml/min/1,73 m² en un año. | <ul style="list-style-type: none"> • Incremento > 50 % del CAC respecto a la situación basal. • Progresión a una categoría superior o más grave de deterioro en la función renal o de albuminuria. |

Fuente: Navarro González *et al.*¹

enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-2), los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que pueden originar la disminución transitoria del filtrado glomerular.

Regresión de la ERD

Los resultados de algunos estudios de seguridad cardiovascular de fármacos como los iSGLT-2 y los agonistas del receptor de GLP (arGLP-1) han demostrado el enlentecimiento de la progresión de la ERC e incluso la reducción de la albuminuria¹⁴. Por este motivo, es preciso comentar el término de regresión de la ERD, definida como la reducción en la albuminuria desde macro a micro o normoalbuminuria o desde micro a normoalbuminuria, en dos determinaciones al menos separadas por cuatro semanas. Respecto al filtrado glomerular, no se han definido criterios que confirmen la regresión de la ERD, aunque algunos autores asumen como tal, la normalización en la caída anual del FG menor a 1 ml/min/1,73 m² al año, similar a la de una persona sin ERD.

Factores predictores de progresión de la ERD

Cualquier alteración capaz de influir en el funcionamiento tubuloglomerular puede favorecer la progresión de la ERD. Entre los factores más relacionados con el deterioro de la ERD se encuentran la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, la presencia de enfermedad cardiovascular, los episodios de fracaso renal agudo, la obstrucción del tracto urinario, la insuficiencia cardíaca, los episodios de acidosis metabólica o la raza negra¹⁵ (como predictor no modificable).

Conocer adecuadamente la progresión de la función renal de los pacientes, contribuye a precisar su riesgo cardiovascular (ya considerado como muy alto por la propia presencia de ERD), adecuar la terapia farmacológica y estimar el riesgo que presentan de necesidad de terapia renal sustitutiva. En este sentido, se ha propuesto una calculadora, en base al estudio de más de 260.000 pacientes con ERC G4 o mayor, que permite estimar el riesgo de inicio de terapia renal sustitutiva, eventos cardiovasculares y muerte, que se encuentra disponible en el enlace <http://ckdpcrsk.org/lowgfrevents/>.¹⁶

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro González J, Mora Fernández C, Martínez Castela A, Gorriz Teruel JL, Soler Romeo MJ, de Alvaro Moreno F. Nefrología al día. Enfermedad renal diabética: etiopatogenia y fisiopatología. 2020. [Consultado el 9 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-diabetica-etiotopogenia-fisiopatologia--264>
2. Vergara A, Martínez A, Górriz J, Moreno F, Navarro J, Soler M. Enfermedad Diabética Renal: Albuminuria y Progresión. Soc Española Nefrol. 2020;1-4. [Consultado el 9 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-importancia-albuminuria-proteinuria-insuficiencia-renal-nefropatia-106>
3. Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. Medwave. 2017;17(1):e6839.
4. Wang JS, Yen FS, Lin K Der, Shin SJ, Hsu YH, Hsu CC. Epidemiological characteristics of diabetic kidney disease in Taiwan. J Diabetes Investig. 2021;12(12):2112-23.
5. Rico JE. Enfermedad Renal Diabética. Nefrol básica 2 Soc Nefrol. 2018;(2). [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: <http://asocolnef.com/wpcontent/uploads/2018/03/Capítulo---Nefropatia-Diabetica.pdf>

6. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: Diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2018;14(6):361-77.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
8. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61(3):1086-97.
9. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, Buse J, Crouse JR, Elam M, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1008-14.
10. Liu KD, Palevsky PM. Introduction to Critical Care Nephrology and Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(4):570-1.
11. Iavecchia L, Cereza García G, Sabaté Gallego M, Vidal Guitart X, Ramos Terrades N, de la Torre J, et al. Insuficiencia renal aguda relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados. *Nefrología*. 2015;35(6):523-32.
12. Salvia MG. The look AHEAD trial: Translating lessons learned into clinical practice and further study. *Diabetes Spectr*. 2017;30(3):166-70.
13. Chung HF, Al Mamun A, Huang MC, Long KZ, Huang YF, Shin SJ, et al. Obesity, weight change, and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal study in Taiwan. 2 diabetes mellitus: A longitudinal study in Taiwan. *Diabetes*. 2017;9(11):983-993.
14. Gorgojo-Martínez JJ. New glucose-lowering drugs for reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2019;36(3):145-61.
15. Roderick PJ, Raleigh VS, Hallam L, Mallick NP. The need and demand for renal replacement therapy in ethnic minorities in England. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50(3):334-9.
16. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.0.010,7>